

MASKED GRANULE

Publication number: JP3130058 (B2)

Publication date: 2001-01-31

Inventor(s): HARAMIISHI CHIKAO

Applicant(s): DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

Classification:


- international: **A61K9/14; B01J2/00; B01J2/02; B01J2/16; A61K9/14; B01J2/00; B01J2/02; B01J2/16;** (IPC1-7): A61K9/14; B01J2/00; B01J2/02; B01J2/16

- European:

Application number: JP19910021966 19910215

Priority number(s): JP19910021966 19910215

Also published as:

 **JP6091150 (A)**

Abstract of JP 6091150 (A)

PURPOSE:To effectively mask the unpleasant taste of a medicine by melting and granulating a powdery or granular water-insoluble low m.p. substance, a powdery or granular disintegrator and powder of the medicine and melting the resulting granules at a temp. above the m.p. of the low m.p. substance under fluidizing and mixing with a fine powdery additive. **CONSTITUTION:**A powdery or granular water-insoluble low m.p. substance such as fatty acids or a surfactant having about 40-90 deg.C m.p., a powdery or granular disintegrator such as carboxymethylcellulose calcium and an ill-tasting medicine such as cetraxate hydrochloride are melted and granulated. The resulting granules are melted at a temp. above the m.p. of the low m.p. substance under fluidizing and mixing with a fine powdery additive such as talk or light silicic anhydride to obtain the objective granules.; Coating is easily carried out and a product having uniform quality can be produced in a high yield.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3130058号

(P3130058)

(45) 発行日 平成13年1月31日 (2001. 1. 31)

(24) 登録日 平成12年11月17日 (2000. 11. 17)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

B 0 1 J 2/02

B 0 1 J 2/02

A

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/14

B 0 1 J 2/00

B 0 1 J 2/00

B

2/16

2/16

請求項の数 3 (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平3-21966

(22) 出願日 平成3年2月15日 (1991. 2. 15)

(65) 公開番号 特開平6-91150

(43) 公開日 平成6年4月5日 (1994. 4. 5)

審査請求日 平成8年10月16日 (1996. 10. 16)

審判番号 平11-8581

審判請求日 平成11年5月26日 (1999. 5. 26)

(73) 特許権者 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 孕石 愛雄

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号

第一製薬中央研究所内

(74) 代理人 100059959

弁理士 中村 稔 (外6名)

合議体

審判長 唐戸 光雄

審判官 野田 直人

審判官 江藤 保子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マスクされた粒状物

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 粉粒状の水不溶性低融点物質、粉粒状の崩壊剤及び不快な味を有する薬物の粉体とを溶融造粒して得た粒状物を、該低融点物質の融点以上の温度で、微粉状添加剤と流動下、溶融することを特徴とする前記薬物の不快な味がマスクされ、かつ速やかな溶出特性を有する粒状物の製造法。

【請求項2】 崩壊剤がクロスカメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋化ポリビニルピロリドンおよびこれらの混合物からなる群より選ばれ、かつ、微粉状添加剤がタルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウ

10

2

ム、酸化チタン、合成ケイ酸アルミニウムおよびこれらの混合物からなる群から選ばれることを特徴とする、請求項1に記載の製造法。

【請求項3】 水不溶性低融点物質の粒子径が100~840 μm であり、かつ、粉粒状の崩壊剤の粒子径が150 μm 以下であり、かつ、不快な味を有する薬物の粉体の粒子径が0.1~150 μm であり、かつ、微粉状添加剤の粒子径が20 μm 以下であることを特徴とする、請求項2に記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は薬物の不快な味などがマスクされた粒状物に関する。

【0002】

【従来の技術】 医薬品における錠剤、カプセル剤など種

々の剤型にあって、顆粒剤あるいは細粒剤などの粒状製剤の果たす役割は、特に小児や高齢者の服用性及びコンプライアンスの向上において極めて重要である。そして近年、患者の高齢化が急速に進む中で益々その需要は高まってきている。しかしながら粒状製剤であっても苦味や酸味あるいは刺激性などの不快な味を有する薬物が含まれている場合においては、必ずしも服用しやすい製剤とはなり得ない。

【0003】このため、一般に不快な味を有する粒状製剤には、不快な味をマスキングするための製剤的工夫がなされるのが通例である。一般に最も多く用いられる製剤手法としては、ワックスや水不溶性高分子など口中で溶解しないコーティング剤を粒状物表面にコーティングする方法がある。この場合、従来ではコーティング剤を有機溶媒に溶かすか、または水に懸濁させてスプレーコーティングを施す方法が用いられていた。しかしながら、有機溶媒を用いることは、作業への衛生上の悪影響、環境汚染及び製剤中への残留など問題点が多い。このため最近ではコーティング剤を可塑剤とともに水に分散させてコーティングを施す方法が見いだされ、広く用いられるようになった。しかしこの方法もまた、水に不安定な薬物には不適合であり、更には水易溶性の薬物に適用した場合では薬物がコーティング液に溶けやすいため、コーティング時の粒状物同士の付着による凝集物の発生や被膜形成不良等の欠点を有する。また、スプレーコーティングの場合、コーティング速度や温度など製造条件の変動要因が多いため、常に一定品質の製剤を得るための精度の高い条件管理が必要となる。特に、粒状製剤のマスキングにおいては、水不溶性のコーティング剤を用いるため、条件変動による被膜形成性のバラツキや被膜量のわずかな変動により品質上重要となる薬物の溶出特性に大きな影響を及ぼすことを注意しなければならない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は薬物のにがみなどを効果的にマスクした粒状物を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は不快な味を有する薬物の粉体、粉粒状の崩壊剤及び粉粒状の水不溶性低融点物質とを熔融造粒し、得られた造粒物を当該低融点物質の融点以上の温度で微粉状添加剤と熔融造粒すると不快な味が効果的にマスキングできるとの知見に基づいてなされたのである。

【0006】すなわち、本発明は、粉粒状の水不溶性低融点物質、粉粒状の崩壊剤及び薬物の粉体とを熔融造粒して得た粒状物を該低融点物質の融点以上の温度で微粉状添加剤と流動下で熔融して得た粒状物に関し、該粒状物の表面には水不溶性低融点物質及び上記添加剤からなる皮膜が形成されていることを特徴とする。

【0007】本発明において水不溶性低融点物質を用いて造粒された熔融造粒物（以下、被コーティング粒状物と称す）としては、特開昭58-214333号に開示された粒状物、即ち不快な味を有する薬物粉体、粉粒状の水不溶性低融点物質及び粉粒状の崩壊剤とを該低融点物質の融点以上の温度で流動混合下、加熱し該低融点物質の熔融過程で薬物粉体を該低融点物質に付着させて得られる造粒物があげられ、その大きさは一般に150～1400 μm のものが使用される。該被コーティング粒状物は効率よく被覆を施すために滑らかな表面であることが望ましいが、上記公開公報の造粒方法によればほぼ球状で滑らかな表面をもつ被コーティング粒状物を製することができる。

【0008】本発明で用いる水不溶性低融点物質としては、その融点が40～90℃、好適には50～80℃のものが望ましく、例えば、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸などの脂肪酸類、セタノール、ステアリルアルコールなどの高級アルコール、硬化油、木ロウ等の油脂類、グリセリン脂肪酸エステルなどの界面活性剤、パラフィン、マイクロクリスタリンワックスなどの炭化水素類、もしくはこれらの混合物が挙げられる。また、上記水不溶性の低融点物質であっても、マクロゴール類などの水溶性低融点物質と共融して得られる混合物も使用することができる。又、粉粒状のものを使用するのが好ましく、その粒径は目的とする粒状物の粒径に応じて決定すればよく、通常100～840 μm の範囲のものをを用いるのがよい。

【0009】上記水溶性低融点物質を用いて熔融造粒される薬物としては、不快な味を有する薬物である塩酸セトラキサート、オフロキサシン、インドメタシン、アスピリンなどをあげることができる。これらは通常低融点物質1重量部に対し8重量部以下で、好ましくは0.5～5重量部使用するのがよい。本発明にかかわる崩壊剤としては、クロスカメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピロセルロース、結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋化ポリビニルピロリドンなどがあげられる。崩壊剤は被コーティング粒状物1重量部に対して0.01～0.2重量部とするのが好ましく、通常150 μm 以下、好ましくは100 μm 以下の粒径のものを使用するのが望ましい。上記熔融造粒物は水不溶性低融点物質、薬物及び崩壊剤のみで形成することができるが、賦形剤としてとうもろこしデンプン、乳糖等を使用することができ、その使用量は低融点物質1重量部に対し通常0.05～4重量部とするのがよい。賦形剤としては粒径が通常1～150 μm のものを使用するのがよい。

【0010】上記被コーティング粒状物の表面に被覆する微粉状添加剤としては、例えば、タルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン

酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、合成ケイ酸アルミニウムあるいはこれらの混合物などが挙げられる。これらのうち無機粉体を使用するのが好ましい。その大きさは任意とすることができるが、 $20\mu\text{m}$ 以下のものを使用するのが好ましい。その使用量は、被コーティング粒状物1重量部に対して通常0.05～0.5重量部とするのがよい。

【0011】本発明の粒状物は、例えば、以下の方法により製造することができる。まず、粉粒状の水不溶性低融点物質を用いて通常 $0.1\sim 150\mu\text{m}$ 粒径の不快な味を有する薬物粉体と粉粒状の崩壊剤、場合によっては適当な賦形剤とともに流動混合下、低融点物質の融点以上の温度に通常5～30分間加熱しながら造粒することにより被コーティング粒状物を得る。得られた被コーティング粒状物及び微粉状添加剤、所望によっては被コーティング粒状物1重量部に対し通常0.1重量部以下の上記の如き賦形剤とともに回転混合機あるいは流動乾燥機に入れ、用いた低融点物質の融点以上の温度に保持しながら流動混合させることにより被コーティング粒状物に微粉状添加剤を付着させて水不溶性低融点物質及び前記添加剤からなる皮膜を形成させることができ、こののち、混合操作を停止することなく冷却させることにより、目的とする粒状物を製造することができる。

【0012】加熱操作は通常温水または熱風により行われその温度は一般に、用いる水不溶性低融点物質の融点より $5\sim 30^\circ\text{C}$ 高い温度で操作するのが好ましく、その時間は用いる原材料の種類や製造スケールによって異なるが、通常 $1\sim 10\text{Kg}$ 程度のスケールにおいては $10\sim 20$ 分である。

【0013】

【発明の効果】本発明の粒状物は、口中における味のマスク性、溶出性、外観、強度安定性等粒状製剤として優れた品質を有する。また、その他にも極めて有用な以下の利点を有する。

(1) 一般のマスクングのためのコーティングに比べて、コーティング液を調製する必要がない上、コーティング時間が大幅に短縮でき、また複雑な条件設定を必要とせず簡単な装置によって一定品質の製品を収率よく製造できる。

(2) 溶媒を用いる必要がないため、安全面、衛生面、公害面、製品中への残留などの危険性がなく、更に薬物の安定性も損なうことがない。

(3) 水不溶性低融点物質の粒度を変えることにより、容易に製品の粒度をコントロールすることができる。例えば、造粒時 $150\sim 250\mu\text{m}$ の水不溶性低融点物質を用いると、粒径 $250\sim 500\mu\text{m}$ の細粒剤が得られ、 $300\sim 850\mu\text{m}$ の水溶性低融点物質を用いると、粒径 $500\sim 1400\mu\text{m}$ の顆粒剤を得ることができる。

(4) 水不溶性低融点物質、崩壊剤及び微粉末状添加剤の種類や量を調節することにより口中におけるマスクング

の程度及び体内での溶出性を自由にコントロールすることができる。

【0014】次に実施例をあげて本発明を具体的に説明する。

【0015】実施例1

流動層造粒機（グラットWSG-5型）に塩酸セトラキサート 2.8Kg （粒径： $150\mu\text{m}$ 以下）、トウモロコシデンプン 0.5Kg （粒径： $10\mu\text{m}$ 以下）、クロスカルメロースナトリウム 0.5Kg （粒径： $20\sim 50\mu\text{m}$ ）及びモノステアリン酸グリセリン（ $150\sim 250\mu\text{m}$ 、日本油脂製） 1.2Kg を入れ、吸気温度 85°C で加熱流動させながら造粒したのち冷却し、 $500\mu\text{m}$ のふるいにて篩過し、被コーティング粒状物を得た（平均粒径約 $400\mu\text{m}$ ）。次にジャケット付きクロスロータリーミキサー（CM-10型）に該被コーティング粒状物 2.1Kg とタルク 0.9Kg （粒径：約 $10\mu\text{m}$ 以下）を入れ、 80°C の温水をジャケット内に循環させながら1分間に20回転の速度で回転させ、10分後循環水を水道水に切り替えて試料温度 40°C まで冷却し、マスクング粒状製剤（細粒剤、平均粒径：約 $400\mu\text{m}$ ）を得た。

【0016】実施例2

実施例1と同様にして得られた被コーティング粒状物 4.2Kg を、びタルク 1.56Kg （粒径：約 $10\mu\text{m}$ 以下）とともに再び流動層造粒機に入れ、吸気温度 80°C で加熱しながら流動させ、粉末がすべて被コーティング粒状物に付着した（約20分）のち、ダンパー操作により熱風を室内空気に替え試料温度 40°C まで冷却してマスクング粒状製剤（細粒剤、平均粒径：約 $400\mu\text{m}$ ）を得た。

【0017】実施例3

流動層造粒機にオフロキサシン 1.4Kg （粒径： $10\mu\text{m}$ 以下）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 0.5Kg （粒径： $20\sim 50\mu\text{m}$ ）、乳糖 1.5Kg （粒径： $150\mu\text{m}$ 以下）、トウモロコシデンプン 0.3Kg （粒径： $10\mu\text{m}$ 以下）及びステアリン酸（ $150\sim 250\mu\text{m}$ ） 1.3Kg を入れ、吸気温度 85°C で実施例1と同様にして被コーティング粒状物を得た（平均粒径：約 $400\mu\text{m}$ ）。次にジャケット付きクロスロータリーミキサーに該被コーティング粒状物 2.1Kg とタルク 0.8Kg （粒径：約 $10\mu\text{m}$ ）を入れ、実施例1と同様にしてマスクング粒状製剤（細粒剤、平均粒径：約 $400\mu\text{m}$ ）を得た。

【0018】試験例1

実施例1、2及び3で得られたマスクング粒状製剤につき、口中マスクング試験及び溶出試験を実施した。また比較対象試料として、それぞれの被コーティング粒状物についても同様の試験を行った。口中マスクング試験は、試料のそれぞれ 0.5g を口に含み苦味あるいは酸味を感じるまでの時間を測定しマスクング時間とした。なお試験者は5名とした。

【0019】溶出試験は、日局一般試験法溶出試験法第

1 法により行い、日局第 1 液を用いて試験開始後 5 分おきに 30 分までの試験液をサンプリングし、塩酸セトラキサートまたはオフロキサシンの吸光度を測定しその溶*

* 出率 75% に達する時間 (T_{75} %) を計算により求めた。これらの結果を表 1 に示す。

【0020】

表 1 試験結果

		マスキング時間	溶出時間(T_{75} %)
実施例 1	被コーティング 粒状物	2 ~ 3 秒	2.5 分
	マスキング 粒状物	30 ~ 60 秒	5.2 分
実施例 2	被コーティング 粒状物	1 ~ 2 秒	1.5 分
	マスキング 粒状物	20 ~ 40 秒	3.4 分
実施例 3	被コーティング 粒状物	3 ~ 5 秒	4.6 分
	マスキング 粒状物	40 ~ 60 秒	9.2 分

【0021】表 1 から明らかなように、本発明のマスキング粒状物は十分な口中マスキング性を有し、しかも速※

※ やかな溶出特性を示した。

フロントページの続き

- (56) 参考文献 特開 昭63-27423 (J P, A)
 特開 昭58-214333 (J P, A)
 特開 昭62-181214 (J P, A)
 特公 昭42-17324 (J P, B 1)
 特公 昭39-17168 (J P, B 1)